

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

ANNEE 1971 —

PARIS VII

THESE

N°

75

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BAUDET Jacques

Né le 16 Mai 1941 au HAVRE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'ATTEINTE DU PANCREAS
AU COURS DE L'HEPATITE VIRALE

Etude de 45 observations

Président : Mr. BERNIER - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

ANNEE 1971

THESE

N°

PARIS VII

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BAUDET Jacques

Né le 16 Mai 1941 au HAVRE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'ATTEINTE DU PANCREAS
AU COURS DE L'HEPATITE VIRALE

Etude de 45 observations

Président : Mr. BERNIER - Professeur

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

LA ROCHELLE - SAINT LOUIS

18

THESE

ANNEE 1971

PARIS VII

POUR LA

DOCTORAT EN MEDICINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BERNARD JACQUES

LE 14 MARS 1971 A PARIS



MEDICINE ET SOUTIEN SCIENTIFIQUE

L'ATTESTE DU PARCOURS

AU COURS DE L'HEPATITE VIRALE

PROF. DR. A. J. JACQUES

A Monsieur le Professeur BERNIER

qui m'a fait le grand honneur de présider
cette Thèse.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME, MARTINE

A MA SOEUR

A MON BEAU-FRERE, MICHEL

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Agrégé LAVERDANT

sans qui ce travail n'aurait pu être fait

A Monsieur le Professeur Agrégé MEUNIER

A Messieurs les Médecins de 2^{ème} classe

BATTIER et MAURY

A Monsieur le Pharmacien de 2^{ème} classe

LE CARPENTIER

pour l'aide qu'ils m'ont apportée

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur LIBESKIND

Monsieur le Professeur Agrégé MOLINIER

Monsieur le Professeur CACHIN

Monsieur le Professeur DEBRAY

Monsieur le Docteur WACHTEL

Monsieur le Professeur GUERIN

Monsieur le Professeur Agrégé MAHOUDEAU

L'ATTEINTE DU PANCREAS
AU COURS DE L'HEPATITE VIRALE

Etude de 45 observations

I - INTRODUCTION

Admise sous réserve par les uns, discutée par les autres, l'atteinte du pancréas au cours de l'hépatite virale a fait, depuis de nombreuses années, l'objet de plusieurs travaux.

La survenue d'authentiques diabètes post-hépatitiques, en particulier après corticothérapie, (LAVERDANT et FROMENTIN - 19) permettait encore de soupçonner la participation pancréatique au cours des hépatites virales. (3, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 19, 21, 25, 26).

Le but de ce travail a été de rechercher l'atteinte pancréatique au cours des hépatites virales et d'en suivre l'évolution au cours :

- des formes aiguës simples
- des formes à rechute
- des formes prolongées

Nous avons ainsi repris les données de la littérature et regroupé les résultats des explorations pratiquées chez 45 malades hospitalisés dans le Service du Professeur Agrégé LAVERDANT au VAL-de-GRACE.

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

Le tube digestif dans son ensemble est susceptible de participer au processus hépatitique. C'est ainsi que différents auteurs ont pu démontrer l'existence de lésions de la muqueuse gastrique et de l'intestin grêle (PAVEL, CONRAD, SCHWARTZ, YOUNG).

D'autres lésions extra-digestives ont pu être observées : lésions rénales, manifestations broncho-pulmonaires : infiltrats labiles, catarrhe pharyngé et bronchique (VARAY).

. Il semble que ce soit CHABROL qui ait le premier évoqué l'atteinte concomittente du foie et du pancréas au cours de l'ictère à virus.

. Par la suite, C.WEILL, en 1926 (35) relate une observation de pancréatite évoluant parallèlement à l'hépatite tandis que CHIRAY en 1930 -5) et BOLGERT dans sa thèse en 1935 (2) entreprennent une première revue exhaustive.

. En 1932, LOEPER et SOULIE (23) étudient les variations du pouvoir lipasique du liquide de tubage duodénal chez 7 malades atteints d'hépatite virale aux différentes phases de la maladie.

Chez 5 de ces malades, le pouvoir lipasique est franchement abaissé à la période d'état de l'ictère et revient progressivement à la normale à la période de convalescence.

Les 2 auteurs pensent aussi pouvoir authentifier une véritable "hépatopancréatite aigüe transitoire".

. La même année, LEBON et LOUBEYRE rapportent une observation également intéressante.

Chez un malade de 35 ans, sans passé pathologique, quatre tubages duodénaux sont faits au cours de la période ictérique d'une hépatite. Il existe alors une nette insuffisance pancréatique externe.

Six mois après la guérison de l'ictère, le malade est revu à la suite d'une infection bronchique intercurrente.

On trouve alors une glycémie à 2,10 g et une glycosurie à 165,60 g/24 h.

Un nouveau tubage duodénal objective un déficit net de l'activité lipasique du liquide prélevé, en dehors de tout ictère.

Les deux auteurs mettent ainsi en évidence la participation pancréatique au cours de la période aigüe de l'hépatite. Ils évoquent de plus l'existence "d'une angio-pancréatite prolongée" survivant à la guérison clinique de l'ictère.

../..

- Plus tard, PAVEL (26) rappelle les travaux précédents mettant en évidence la participation du pancréas exocrine au cours des hépatites et affirme la participation du pancréas endocrine en se fondant sur l'augmentation de la "tolérance à l'Insuline" de ces malades, parallèle à l'augmentation de la galactosurie provoquée.

Pour lui, l'épreuve de la galactosurie provoquée explore la fonction endocrine du pancréas. Il rapporte à la pancréatite, les diabètes apparus après hépatite virale. Il faut cependant noter que ces affirmations ne s'appuient sur aucune donnée statistique et ne sont basées que sur quelques observations.

- En 1955, B. LASZLO (17) étudie l'état fonctionnel des voies biliaires et du pancréas aux divers stades des hépatites à virus.

Son travail se fonde sur les :

- dosage des lipides fécaux
- dosage de l'amylase recueillie par tubage duodéal après injection intraduodénale d'éther
- dosage de l'amylase sérique après 1 mg I.M. de Prostigmine

Ces dosages sont effectués chez 30 malades présentant des manifestations cliniques rapportées par l'auteur au pancréas et apparaissant vers le 3^{ème}, 5^{ème} septénaire : en particulier, douleurs abdominales irradiant le plus souvent dans la région dorsale gauche et vers les vertèbres lombaires supérieures.

Dans ces cas, les selles sont abondantes, fétides, graisseuses. L'examen coprologique après repas d'épreuve révèle presque toujours une digestion défectueuse des lipides (alors que les voies biliaires sont normales et que l'évacuation graisseuse n'est pas modifiée par l'ingestion de sels biliaires).

Les résultats des dosages de l'activité amylasique sérique et duodénale ne sont pas univoques :

../..

- l'amylase duodénale reste basse 7 fois sur les 30 cas, après injection intraduodénale d'éther (alors que l'on observe une ascension de la teneur en ferments à l'état normal)
- l'amylase sérique se comporte de façon variable après injection de Prostigmine. Sur les 30 cas, 17 fois seulement, l'amylase sérique n'a pas subi de modifications. Dans les autres cas, l'amylasurie reste basse.

Bien que les résultats de chaque épreuve ne soient pas superposables, LASZLO conclut "qu'il faut compter avec une atteinte du pancréas dans un certain nombre de cas d'hépatites virales" ; les lésions se distinguant plutôt par une baisse de la sécrétion fermentaire que par un épuisement de la capacité de production de la glande".

- En 1955, M. DEMOLE (7) effectue le dosage direct des produits de la sécrétion pancréatique recueilli par tubage après épreuve à la sécrétine suivant la méthode décrite par CHIRAY et Collaborateurs.

Il établit un indice fonctionnel pancréatique (I.F.P.) basé sur le produit du volume de suc par la teneur en lipase de chaque échantillon.

Cette étude porte sur :

- 21 malades atteints de cholécystite non calculieuse
- 14 malades lithiasiques
- 14 malades atteints soit d'hépatite infectieuse, soit d'hépatite d'inoculation.

Si la déficience pancréatique externe n'est pas fréquente dans les cholécystopathies chroniques, par contre, pour les malades atteints d'hépatite ictérigène, sur les 22 tests pratiqués Monsieur DEMOLE collige :

- 12 résultats nettement insuffisants au cours de la période aigüe de l'ictère

../..

- 6 résultats intermédiaires
- 4 résultats parfaitement normaux seulement.

Ainsi, dans seulement 18 % des cas d'hépatite virale, l'auteur trouve des fonctions pancréatiques normales, considérées quant au volume du suc duodéal et de sa teneur en lipase. D'autre part, l'auteur montre que l'activité sécrétoire du pancréas évolue parallèlement aux modifications subies par le parenchyme hépatique comme si à la régénération hépato-cellulaire correspondait un retour à la normale des fonctions pancréatiques : l'I.F.P. très abaissé au début s'élève jusqu'à des chiffres normaux et même forts quand le foie se répare pour "tomber" à nouveau à l'occasion d'une rechute de l'ictère.

Enfin, à propos des séquelles d'hépatite, la plupart des malaises décrits après un ictère infectieux doivent être mis en relation avec une atteinte des voies biliaires extra-hépatiques, les dyskinésies biliaires étant les plus fréquentes.

Cependant, l'auteur réunit 5 observations concernant des sujets de 26 à 37 ans, présentant des troubles un an après un ictère infectieux.

Les tests fonctionnels hépatiques étaient tous normalisés depuis longtemps, l'appareil biliaire intact.

Les troubles présentés sont :

- une fatigabilité anormale, surtout intellectuelle,
- une impossibilité de reprendre le poids perdu au cours de la période aiguë de la maladie, parfois même une augmentation de l'amaigrissement,
- une inappétence persistante avec dégoût alimentaire ou intolérance à des mets divers

../..

- leurs selles, fréquemment diarrhéïques, montrent souvent au microscope des graisses mal digérées, des fibres musculaires mal attaquées,
- ces cinq malades présentent un I.F.P. nettement déficient

L'auteur attribue ainsi au pancréas un rôle important dans les séquelles des ictères par hépatite.

- . En 1960, A.PORTIER et Collaborateurs (27) publient l'observation d'un malade atteint de Maladie de Hodgkin, ayant présenté une hépatite virale intercurrente (d'inoculation vraisemblablement).

Au 15 ème jour de l'ictère apparaissent :

- une polyurie sans régression de l'ictère
- des douleurs péri-ombilicales
- une diarrhée graisseuse
- les examens pratiqués montrent l'absence de digestion des graisses et des viandes.
- une hyperglycémie à 2,48 avec glycosurie

Un traitement insulinique est institué équilibrant d'ailleurs difficilement le diabète.

La diarrhée et les douleurs péri-ombilicales disparaissent en un mois.
L'ictère se prolonge deux mois.

Au bout de trois mois : l'ictère est guéri cliniquement mais le diabète persiste.

Dans les six mois qui suivent le début de cet épisode , une poussée de lympho-granulomatose aggrave le diabète, nécessitant l'augmentation des doses d'Insuline.

A partir de ce moment, la maladie de Hodgkin poursuit son évolution vers la mort en quelques mois.

En résumé : cet homme de 50 ans a présenté au cours d'une rémission de sa maladie de Hodgkin, une pancréatite aigüe diabétogène au 18^{ème} jour d'un ictère de type catarrhal. L'atteinte du pancréas exocrine, à en juger par la seule évolution clinique fut de courte durée : disparition des douleurs péri-ombilicales en quelques jours, de la diarrhée en un mois.

Par contre, le diabète a persisté jusqu'à la mort du malade (18 mois) sans régression notable après la période de déjaunissement et de guérison apparente de l'hépatite.

Les auteurs rappellent, en outre, les constatations anatomiques de H. FAHRLANDER et W. HESS (11) confirmant la fréquence de la participation pancréatique au cours des hépatites infectieuses. Sur 49 autopsies d'hépatites infectieuses, l'examen histologique du pancréas a montré des lésions variées (stéato-nécrose, pancréatite ou sclérose interstitielle) dans près de la moitié des cas.

- . Nous citerons encore les travaux de J.P. WELL et SACREZ (27) étudiant les séquelles des hépatites aigües bénignes.

Sur 50 malades guéris de leur hépatite : 4 présentaient une glycémie à jeun comprise entre 1,20 g et 1,40 g/litre (les chiffres au-dessus de 1,20 g étant considérés comme supérieurs à la normale pour la méthode employée).

Les auteurs insistent, sans en tirer de conclusion, sur la fréquence des courbes d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique dans les suites d'hépatites.

- . En 1963, C. CHARMOT et Collaborateurs s'adressant à un groupe homogène de 30 jeunes adultes atteints d'hépatite virale, étudient statistiquement, en se référant à 60 sujets témoins, la sécrétion lipasique et bicarbonatée dans le liquide duodénal après stimulation à la sécrétine selon la méthode de SARLES.

L'étude du volume total de sécrétion montre qu'il existe peu de modifications entre les malades et les 60 témoins.

- la concentration en bicarbonate est basse et se relève très peu par rapport aux témoins après injection de sécrétine.
- l'activité lipasique est nettement plus basse avant sécrétine chez les sujets malades. L'injection de sécrétine augmente la concentration de lipase, alors qu'elle la diminue chez le sujet normal par effet de dilution.

Cette étude statistique démontre l'insuffisance exocrine du pancréas.

L'étude clinique permet de la préciser pour chaque malade.

Ainsi, les résultats diffèrent nettement avant et après injection de sécrétine.

Avant sécrétine : la diminution de l'activité lipasique est l'anomalie principale

Après sécrétine : la diminution des bicarbonates est l'anomalie la plus fréquente.

Plus précisément existent deux types de réponse :

- soit une sécrétion s'épuisant très vite
- soit une sécrétion retardée ; la valeur normale pour les bicarbonates ou la lipase n'étant obtenue que dans les derniers tubes.

Dans les formes sévères d'hépatites jugées sur les signes cliniques et le taux des transaminases, l'insuffisance pancréatique est toujours présente mais elle s'observe aussi dans les ictères tout à fait bénins.

Quinze malades ont été traités par les corticoïdes, huit d'entre eux ont présenté une glycosurie. Chez les glycosuriques, l'atteinte pancréatique était plus prononcée.

Enfin, les explorations pratiquées chez les convalescents ont montré une normalisation des sécrétions avec disparition du phénomène d'épuisement pancréatique signalé plus haut.

- . GCLAESCU et Collaborateurs (10) au cours de leurs recherches sur le diabète stéroïdien dans diverses affections, étudient comparativement l'hyperglycémie orale chez 50 hépatites soumises aux corticoïdes et chez 50 autres bénéficiant d'un traitement banal.

Cette épreuve pratiquée entre le 15^{ème} et le 30^{ème} jour et lors de la convalescence se révèle pathologique dans 52,36 % et 22 % des cas pour le premier groupe, 48,2 % et 18 % des cas pour le second groupe.

Ainsi, bien que dispersés et fondés sur des techniques variées, multiples sont les travaux qui, depuis 40 ans, ont tenté de confirmer l'atteinte du pancréas dans ses fonctions exocrine comme endocrine lors des hépatites virales.

Frappés également par la fréquence d'authentiques diabètes apparus au cours de la maladie et par celle des simples glycosuries décelées chez les sujets soumis aux corticoïdes, nous avons tenté, à notre tour, d'apprécier l'intensité et la fréquence de cette double atteinte, dans le Service de Gastro-entérologie du VAL-de-GRACE.

D'autre part, et chez le même groupe de sujets, nous avons cherché à préciser la perennité des troubles en présence d'une évolution chronique de l'hépatite.

III - MATERIEL ET METHODES D'EXPLORATION

- a) Confrontés à 18 sujets témoins, 45 malades ont fait l'objet de ce travail. Ceux-ci présentaient une hépatite à une phase précise de son évolution :

- stade aigu classique : 25 observations
- rechute d'hépatite : 6 observations
- forme persistante : 14 observations

En fait, un nombre beaucoup plus important d'hépatites aiguës a fait l'objet d'une exploration initiale. Mais, de manière à ce que soient précisés les éléments évolutifs, seules ont été colligées les observations comportant deux séries d'épreuves fonctionnelles (à plus ou moins grand intervalle selon les cas). Si le hasard a totalement présidé à la sélection des malades en phase aiguë, nous nous sommes, par contre, attaché à revoir systématiquement toutes les formes persistantes qui avaient déjà subi une première exploration. Nous avons procédé de la même façon avec les rechutes.

Il nous faut encore signaler que nous restons fidèles au schéma de POPPER et SCHAFFNER quant à la définition des formes évolutives de l'hépatite. Il ne faut pas ainsi obligatoirement assimiler formes persistantes et chroniques.

- b) Parmi les méthodes utilisées, les unes s'adressent à la régulation du métabolisme glucidique, les autres se résument au test à la sécrétine (nous reviendrons au chapitre de la discussion sur le caractère licite des premières).

A. Epreuves explorant la sécrétion endocrine :

. Hyperglycémie orale :

Nous ne l'avons mise en oeuvre que chez 9 des sujets présentant une forme aiguë au début de la maladie (1er septénaire) et lors du 3^{ème} mois suivant la date du début.

. Epreuve d'hyperglycémie sous Hydrocortisone (test de CONN et FAJAN)

La dose d'Hydrocortisone utilisée a été uniformément de 50 mg en 2 prises administrées 8 h 30 et 2 h avant l'épreuve. Rappelons que dans ces conditions, la glycémie chez le sujet normal ne dépasse pas 1,6 g à la première heure et 1,40 g à la seconde.

• Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse :

Nous l'avons mise en oeuvre systématiquement car elle a l'avantage par rapport aux épreuves précédentes d'éliminer toute perturbation secondaire à un trouble de l'absorption digestive. Ses résultats sont exprimés par la pente K de la courbe sémiographique.

B. Epreuve à la sécrétine :

Tenant compte des expériences acquises par RIBET et Collaborateurs (28-29) d'une part, SARLES et Collaborateurs (30) d'autre part, nous avons emprunté respectivement à ces auteurs leur méthode et leur sonde duodénale à triple courant.

A jeun depuis la veille, le malade reçoit le matin une injection I.M. de Méprobamate avant la mise en place de la sonde. Après gonflage du ballonnet, 10 ml de B.S.F., sont instillés par la voie gastrique. 5 à 6 minutes plus tard, une aspiration duodénale est effectuée pour vérifier l'étanchéité du ballonnet tandis que la vidange vésiculaire est provoquée par une injection duodénale de 20 ml de Sulfate de magnésie. La bile aspirée, une perfusion de 200 cc de sérum salé sert alors de véhicule à la sécrétine injectée à la dose de 3 U/kg de poids pendant une heure (sécrétine BOOTS). Pour RIBET en effet, la dose de 3 U/kg de poids et par heure de sécrétine BCOTS est suffisante pour obtenir une sécrétion bicarbonatée maxima chez la plupart des sujets. L'aspiration duodénale est continue pendant toute la durée de la perfusion et groupée en 6 prélèvements de 10 en 10 minutes.

Selon la même technique que celle utilisée par RIBET et Collaborateurs, l'on apprécie :

- le volume recueilli pendant les 30 dernières minutes (en ml)
- le débit de bicarbonate en mEq pendant le même temps.

../..

IV - METHODES D'ANALYSES

Afin d'établir une conclusion statistiquement interprétable des divers résultats enregistrés, nous avons fait appel à plusieurs méthodes d'analyse et représentations graphiques.

- Histogramme :

La répartition des résultats en fonction d'intervalles donnés des éléments biologiques est exprimée sous forme de colonnes dont les aires sont proportionnelles pour chaque intervalle au nombre des sujets qui s'inscrivent dans celui-ci. L'aire du rectangle des témoins est égale à la somme des surfaces qui représentent les malades.

- Diagramme comparatif :

Il est établi et interprété selon la loi statistique de STUDENT qui permet de tester la validité d'une hypothèse expérimentale en vérifiant la probabilité d'erreur : nous avons ainsi supposé, à priori et en fonction des travaux antérieurs, qu'il existe bien une atteinte fonctionnelle pancréatique au cours des hépatites virales.

La loi de STUDENT, tenant compte de toutes les données de l'expérience permet de déterminer pour chaque épreuve la valeur T, telle que :

$$T = \frac{|\bar{m} - \bar{x}|}{\sqrt{\frac{S^2}{S}}}$$

ou $\bar{m}$ = moyenne des résultats obtenus dans la série témoin
 $\bar{x}$ = moyenne des résultats obtenus dans la série malades
= écart type des résultats dans la série malades
= degré de liberté

T est alors comparé au nombre statistique de référence T 1 figurant sur la table de STUDENT. Si $T > T 1$ l'hypothèse formulée est vraie et la même table fournit la probabilité d'erreur maximale à 5 % : au-delà de

cette valeur, toute conclusion positive serait erronée. Si $T < T_1$ la validité de l'hypothèse ne peut être affirmée : il n'existe donc alors aucun stigmate d'atteinte pancréatique pour l'épreuve concernée (bien que le calcul statistique ne permette pas d'apprécier une erreur possible).

Le diagramme comparatif visualise ainsi les valeurs moyennes, l'écart-type et montre l'évolution de ceux-ci dans le temps.

Remarque : en raison de la perte d'un cahier de documents, nous n'avons disposé pour l'exploitation statistique des résultats et pour les épreuves explorant la glycémie des sujets-témoins, que des minimum maximum absolus et de la moyenne. De ce fait, l'écart-type n'est pas exprimé pour cette série.

V - RESULTATS :

A. Fonction endocrine

1. Etude de l'hyperglycémie orale :

9 malades seulement font l'objet de cette épreuve au début et au 3^e mois de l'affection. Le tableau I indique les moyennes obtenues.

TABLEAU I

Temps en minutes Glycémie		0	30	60	90	120
Témoins		0,80	1,65	1,40	1	0,80
Malades	début	0,96	1,73	1,59	1,26	1,08
	3 ^e mois	0,97	1,68	1,36	1,11	0,94

Le polygône des moyennes arithmétiques (fig. I) indique que la flèche d'hyperglycémie est élevée au cours de la première heure chez les malades, qu'elle tend à se rapprocher de celle des témoins lors de l'épreuve de contrôle. En fait, ces modifications ne sont pas statistiquement significatives et expliquent que nous n'ayons pas, après un premier examen de nos résultats, conservé l'hyperglycémie orale parmi l'ensemble des tests retenus.

2. Hyperglycémie orale sensibilisée : Test de CONN

CORTISONE

Hépatites simples

GLUCOSE

Effectif total : 19

		DEBUT	3ème MOIS
		2,60	1,55
		2,25	1,40
		1,48	1,51
		1,40	1,51
		2,02	1,34
		1,39	1,42
		1,96	1,41
		2,12	1,50
		2,31	1,46
		1,43	1,36
		2,16	1,71
		1,52	1,46
		2,12	1,59
		2,43	1,31
		1,47	1,32
		1,62	1,60
		1,97	1,81
		1,91	1,50
		2,12	1,58
Total	T	36,78	28,92
moyenne arithmétique	$\bar{m}$	1,93 g/l	1,52 g/l
écart -type	S	0,35 g/l	0,14 g/l

$\bar{C}$ n = 6

CORTISONE - GLUCOSE

Hépatites à rechute

	DEBUT	RECHUTE	+ 2 MOIS
	2,16	2,29	1,67
	2,32	1,95	
	1,99	2,16	1,56
	1,90	1,88	
	2,26	2,15	
	1,96	2,23	1,64
T	12,59	12,66	4,87
m	2,09 g/l	2,11 g/l	1,62 g/l
G	0,16 g/l	0,15 g/l	0,03 g/l

$\Sigma n = 14$ CORTISONE - GLUCOSE

Hépatites persistantes

DEBUT		4/5 MOIS	9/12 MOIS
G L Y C E M I E g/l	1,68	1,42	
	2,31	2,10	
	1,22	1,40	
	2,14	1,97	2,31
	2,28	1,66	
	1,96	1,85	1,39
	2,31	1,64	
	1,73	1,42	1,64
	2,10	1,97	
	2,14	2,43	
	2,05	2,48	
	1,52	1,63	
	2,20	1,72	1,63
	1,98	1,36	
T	27,62	25,05	6,97
$\bar{m}$	1,97 g/l	1,79 g/l	1,74 g/l
6	0,31 g/l	0,35 g/l	0,34 g/l

L'ensemble des résultats obtenus pour l'ensemble des malades figure dans le tableau II.

Pic glycémique		$\bar{m}$	maximum absolu (1)	minimum absolu	G	p
Témoins		1,43	1,71	1,29		
Hépatites simples	début	1,93	2,60	1,40	0,35	$< 0,001$
	3 ^e mois	1,52	1,81	1,32	0,14	$0,01 < p < 0,02$
Hépatites à rechute	début	2,09	2,32	1,99	0,16	$< 0,001$
	rechute	2,11	2,29	1,88	0,15	$< 0,001$
	2 mois + tard	1,62	1,67	1,56	0,03	$0,01 < p < 0,02$
Hépatites persistantes	début	1,97	2,31	1,22	0,31	$< 0,001$
	après 4 à 5 mois	1,79	2,48	1,36	0,35	$0,001 < p < 0,01$
	9 ^e - 12 ^e mois	1,74	2,31	1,39	0,34	Hypothèse exclue

(1) première heure.

a) Hépatites simples

19 sujets ont été explorés selon cette technique classique. La figure 2 (diagramme comparatif) montre à l'évidence que l'épreuve franchement perturbée au début de l'affection, se normalise au 3^e mois. C'est ainsi que 68,4 % des malades présentent un pic glycémique supérieur au pic maximum des témoins à la première semaine contre 15,7 % seulement en fin d'évolution.

.../...

Si l'on considère cette épreuve chez l'ensemble des malades, la proportion d'une atteinte initiale certaine passe à 76,8 % tandis que chez les sujets guéris (soit après hépatite simple, soit après rechute,) on trouve un pic glycémique encore élevé dans 13,6 % des cas avec un "p" statistiquement significatif.

b) Hépatites à rechute

L'insuffisance fonctionnelle pancréatique est authentifiée chez les 6 malades de ce groupe, à la phase aigüe comme lors de la rechute. Trois malades seulement ont été revus deux mois après guérison du deuxième épisode de l'affection : leur pic glycémique était revenu à la normale. Ce petit nombre de malades explique sans doute la faible dispersion des résultats obtenus lors du dernier examen. On peut cependant constater que la probabilité d'erreur demeure faible et que dans cette forme clinique tout semble bien se passer comme si la rechute induisait les mêmes phénomènes que l'épisode initial. Le diagramme (figure 3) représente fidèlement cette constatation.

c) Hépatites persistantes

L'analyse n'est ici exploitable que pour les épreuves pratiquées au début et lors des 4^{ème} et 5^{ème} mois d'évolution. En effet, quatre malades seulement ont été revus après guérison histologique et ont pu subir une troisième série de tests. L'un de ces sujets devait d'ailleurs présenter un diabète post-hépatitique responsable de difficultés d'interprétation des courbes.

Il apparaît cependant au regard de l'histogramme que si 78,5 % des malades ont, au début de la maladie un pic glycémique nettement élevé, cette proportion tombe à 50 % après 4 mois d'évolution et, malgré la relativité des résultats faussés par un seul cas, à 32,2 % au moment de la guérison biologique et histologique (figure 5).

../..

Le diagramme, tout en révélant la forte dispersion des réponses à tous les stades de l'affection confirme que, durant la phase active, le pic glycémique moyen des sujets atteints demeure en permanence au-dessus du maximum absolu des témoins tandis-que le minimum moyen rejoint la moyenne des mêmes témoins (figure 4).

Une étude qui exclurait l'observation 35 (diabétique) confirmerait le retour à la normale de l'ensemble des résultats à la période de guérison.

3. Hyperglycémie provoquée par voie veineuse

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

Effectif total : 25

VOIE VEINEUSE

Hépatites simples

		DEBUT	3 ème MOIS
		0,83	1,90
		1,00	1,80
		1,60	1,45
		1,50	1,62
		1,03	2,00
		0,96	1,62
		1,69	1,95
		1,46	1,62
		0,92	1,51
		1,01	1,91
		0,85	1,93
		1,40	1,85
		1,60	1,78
		0,83	1,52
		1,47	1,42
		1,49	1,42
		0,76	1,51
		0,91	1,28
		1,39	0,99
		1,28	1,48
		1,28	1,49
		1,74	1,41
		1,17	1,56
		0,89	1,38
		1,16	1,49
TOTAL	T	30,32	39,89
oyenne arithmétique	$\bar{m}$	1,21	1,59
cart type	6	0,30	0,24
		écart type de la pente	écart type de la pente

M n = 6

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE VEINEUSE

Hépatites à rechute

K = 6

	DEBUT	RECHUTE	+ 2 MOIS
	0,94	0,85	1,43
	1,10	1,05	
	1,01	1,08	1,57
	1,00	1,14	
	1,05	1,05	
	1,01	0,96	1,48
T	6,11	6,14	4,48
$\bar{m}$	$1,02 \times 10^{-2}$	$1,02 \times 10^{-2}$	$1,49 \times 10^{-2}$
6	$0,05 \times 10^{-2}$	$0,10 \times 10^{-2}$	$0,03 \times 10^{-2}$

$\Sigma n = 14$

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

VEINEUSE

Hépatites persistantes

	DEBUT	4/5 Mois	9/12 Mois
K =	1,74	1,72	
	1,02	1,14	
	1,40	1,70	
	1,02	0,86	0,98
	1,16	1,88	
	1,04	0,98	1,94
	0,68	1,91	;
	1,10	1,86	1,89
	1,04	1,06	
	0,82	0,97	
	0,88	1,02	
	1,72	1,61	
	0,96	1,46	1,52
	1,06	1,80	
T	15,64	19,97	6,33
$\bar{m}$	$1,11 \times 10^{-2}$	$1,42 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-2}$
G	$0,30 \times 10^{-2}$	$0,38 \times 10^{-2}$	$0,38 \times 10^{-2}$

Les 45 sujets concernés par notre travail ont tous été soumis à cette épreuve. Les résultats figurent dans le tableau III. Comme précédemment, nous les avons analysés en fonction des diverses formes cliniques.

$K_v = n \cdot 10^{-2}$		$\bar{m}$	maximum absolu	minimum absolu	G	p
TEMCINS		1,69	1,98	1,21		
Hépatites simples	début	1,21	1,74	0,76	0,30	$\leq 0,001$
	3 ^e mois	1,59	2,01	0,99	0,24	$\leq 0,1$
Hépatites à rechute	début	1,02	1,20	0,84	0,05	$\leq 0,001$
	rechute	1,02	1,14	0,85	0,10	$\leq 0,001$
	2 mois + tard	1,49	1,57	1,43	0,03	$0,01 < p < 0,02$
Hépatites persistantes	début	1,11	1,74	0,68	0,30	$\leq 0,001$
	4 ^e - 5 ^e mois	1,42	1,91	0,86	0,38	$\leq 0,05$
	9 ^e - 12 ^e mois	1,58	1,89	1	0,38	Hypothèse exclue

a) Hépatites simples

52 % des 25 sujets concernés présentent à la phase aigüe un abaissement significatif du coefficient K_v d'assimilation du glucose tandis que seulement 4 % de cet effectif (un seul patient) entre dans la même catégorie après plus de deux mois d'évolution. Une telle amélioration est

.../...

d'autant plus remarquable que, la probabilité au troisième mois étant proche de la valeur limite fixée, l'hypothèse d'une atteinte pancréatique ne peut être ici, rejetée d'une manière catégorique ni, à l'inverse, admise avec certitude. Le diagramme comparatif (figure 6) confirme d'ailleurs cette normalisation quasi générale des résultats de l'épreuve.

Si l'on collige l'ensemble des 45 observations, l'on constate que la chute initiale du coefficient K_v intéresse 30 sujets (66,6 %) tandis que, parmi les 28 malades ayant présenté une hépatite simple ou à rechute, qui ont été réexaminés après guérison, on ne retrouve qu'un seul cas pour lequel le coefficient d'assimilation demeure abaissé.

b) Hépatites à rechute

L'homogénéité de ce groupe, déjà constitué lors de l'épreuve précédente, se retrouve ici. Les six sujets concernés présentent tous un K_v inférieur au minimum absolu des témoins, tant à la phase initiale, que lors de la rechute. Deux mois après celle-ci, l'on observe un retour vers la normale (diagramme comparatif : figure 7). Il convient toutefois de remarquer que si cette constatation est statistiquement significative, trois malades seulement ont pu être soumis à une troisième exploration.

c) Hépatites persistantes

78,5 % des hépatites prolongées présentent un état diabétique dès leur début si l'on se réfère aux résultats de l'hyperglycémie veineuse. Une telle concordance avec les données du test cortisone-glucose témoigne bien de la sensibilité et de la fidélité de l'épreuve. La même constatation peut être faite au quatrième-cinquième mois puisqu'à cette phase de l'évolution, le coefficient K_v est encore abaissé chez 43 % des sujets tandis qu'en fin de maladie, il demeure inférieur à

la normale dans 14,3 % des observations.

En fait, et bien que l'histogramme soit démonstratif, rappelons que le calcul statistique pour les raisons précédemment invoquées ne permet pas de fixer la probabilité d'erreur pour la troisième hyperglycémie. Le diagramme (figure 8) confirme ces données en montrant en outre la forte dispersion des résultats. Ainsi, l'évolution des valeurs K_v s'effectue selon une courbe régulièrement ascendante vers la normalisation au fur et à mesure que l'affection s'éloigne de son début.

B. Fonction exocrine

1. Sécrétion sous stimulation par la sécrétine : étude du volume recueilli de la 30 ème et à la 60 ème minute

Σ n = 25

VOLUME TOTAL

Hépatites simples

	DEBUT	3 ème MOIS
0 à 30 mn	73,0 76,0 83,0 88,4 87,5 180,0 78,0 57,0 53,0 134,0 125,0 115,0 130,5 75,5 191,0 107,0 52,0 47,5 187,0 44,1 152,0 199,5 65,0 82,0 10,0	142,5 139,5 122,5 128,5 168,5 166,0 88,0 119,0 152,0 180,0 175,0 100,5 116,0 136,5 170,0 141,0 156,5 131,5 216,0 132,1 142,0 132,0 106,0 156,0 207,0
T ¹	2493,0	3634,5
$\bar{m}^1$	99,7 ml $\sigma = 50$ ml	145,3 ml $\sigma = 30,2$ ml

FONCTIONS EXOCRINES

VOLUME TOTAL

 n = 25

Hépatites simples

	DEBUT		3 ème Mois	
30 à 60 mn	78,5		161,5	
	176,0		262,0	
	161,0		231,5	
	179,3		297,4	
	191,5		308,0	
	145,0		139,0	
	226,0		360,0	
	171,0		272,0	
	82,0		276,0	
	136,0		282,0	
	206,0		318,0	
	146,0		298,5	
	194,0		270,0	
	176,0		199,5	
	210,0		261,0	
	123,5		318,5	
	87,0		174,0	
	197,0		351,0	
	249,0		119,0	
	138,2		184,0	
	106,0		94,2	
	262,5		134,0	
	168,0		174,0	
	52,0		212,0	
	15,0		160,0	
T_2	3876,5		5857,0	
$\bar{m}_2$	155,0 ml	$\sigma = 59,5 \text{ ml}$	234,2 ml	$\sigma = 74 \text{ ml}$
$\frac{\bar{m} + \bar{m}}{2}$	254,7 ml		379,5 ml	

Hépatites à rechute

 $\sum n = 6$

	DEBUT	RECHUTE	+ 2 MOIS
0 à 30 mn	107	111	133
	100	79	
	140,5	129,5	
	146	161	182,1
	193,5	129	
	71,5	98,5	129
	↓	↓	↓
$\bar{G}_1$	39,2	26,0	24,1
T_1	↓ 758,5	↓ 708	↓ 444,5
$\bar{m}_1$	126,4 ml	118 ml	148,1 ml
30 à 60 mn	114,5	131	242
	93	83	
	113,5	123	266
	139	158	
	140,5	175	312
	82,5	171	
	↓	↓	↓
$\bar{G}_2$	21,4	32,0	29,0
T_2	↓ 683	↓ 841	↓ 820
$\bar{m}_2$	113,8 ml	140,1 ml	273 ml
$\bar{m}_1 + \bar{m}_2$	240,2 ml	258,1 ml	421,1 ml

$\sum n = 14$

Hépatites persistantes

	DEBUT	4/5 Mois	9/12 Mois
de 0 à 30 mn	113 41 78 111,5 69,5 72,5 131,5 83 120,5 56 42 37,5 124 104	138,5 142 81 102 34 156 184 161,5 170 179 66 92 175,5 69	161 171 136,5 71,5
T_1	1184,0	1750,5	540,0
$\bar{m}_1$	84,5 ml	125,0 ml	135,0 ml
⑥ 1	30,5 ml	48,0 ml	38,4 ml
de 30 à 60 mn	163 38 179 136 131 86 162,5 116 80,5 76,0 29 191,5 208 219	152 194 226 199 103 177 271 302 198 268,5 71 140 218 183,5	212 312 159,5 109,5
T_2	1815,5	2703,0	793,0
$\bar{m}_2$	129,6 ml	193,0 ml	198,2 ml
⑥ 2	59,5 ml	61,4 ml	75,2 ml
$\bar{m}_1 + \bar{m}_2$	214,1 ml	318,0 ml	333,2 ml

L'ensemble des 45 sujets a été soumis à cette étude. Le tableau IV indique les résultats obtenus.

TABLEAU IV

Volume recueilli en ml		$\bar{m}$	6	P
Témoins		272	26	
Hépatites simples	début	155	59,5	$\ll 0,001$
	3° mois	234,2	74	$0,01 < P < 0,02$
Hépatites à rechute	début	113,8	21,4	$< 0,001$
	rechute	140,1	32	$< 0,001$
	2 mois + tard	273	30	Hypothèse exclue
Hépatites persistantes	début	129,6	59,5	$\ll 0,001$
	4° - 5° mois	193	61,4	$\ll 0,001$
	9° - 12° mois	198,2	75,5	$\ll 0,2$

a) Hépatites simples

Lors du début de l'ictère, on note une franche diminution du volume recueilli pendant les 30 minutes considérées. Bien que celle-ci soit enregistrée chez 68 % des malades, elle n'est cependant pas quantitativement comparable à l'hyposécrétion observée chez 8 sujets atteints de pancréatite chronique étudiée selon le même protocole (102,5 ml + 38,15).

.../...

En outre, cette insuffisance sécrétoire ne se corrige qu'imparfaitement en fin d'évolution puisque le volume recueilli demeure abaissé dans 36 % des cas au troisième mois qui suit le début de l'affection. Malgré leur dispersion (diagramme figure 9), ces résultats sont très significatifs.

Quoique déjà péjoratifs en apparence, ces éléments le sont pourtant encore plus si l'on réunit les trois groupes déjà définis. En effet, le volume du liquide pancréatique recueilli à la phase initiale de l'ictère est sensiblement abaissé chez 36 de nos 45 malades (80 %). Par contre, les sujets réexaminés après rechute guérissent complètement et font ainsi passer de 36 à 32 % la proportion des hyposécrétions résiduelles au moment de la guérison de l'hépatite.

b) Hépatites à rechute

Vue sous cet angle de l'exploration fonctionnelle, la rechute ne semble pas différer de l'épisode primitif. L'homogénéité du groupe reste de règle avec une atteinte significative dans tous les cas. De la même façon, tout en tenant compte de trois observations seulement, la "récupération" semble totale (diagramme figure 10).

c) Hépatites persistantes

Dans cette série, la période de début est marquée par une franche diminution de volume recueilli dans 78,5 % des cas. Cette proportion est remarquable. Elle se superpose exactement à celle des anomalies trouvées dans la même série avec les épreuves explorant le métabolisme du glucose. Une telle concordance statistique dans les épreuves aussi différentes figure assez exceptionnellement en biologie pour mériter d'être ainsi soulignée. Il nous semble qu'elle confirme bien l'homogénéité des individus examinés et l'intérêt des modes d'exploration choisis.

Après 4 à 5 mois, une amélioration se produit puisque nous ne colligeons plus que 42,8 % de volumes inférieurs à la normale (le parallélisme demeure encore saisissant avec les résultats de l'hyperglycémie veineuse). Enfin, après 9 à 12 mois l'insuffisance sécrétoire paraît s'amender légèrement bien que le diagramme comparatif soit ici loin d'être explicite (figure 11). En fait, le calcul statistique fournit une probabilité d'erreur telle, qu'aucune conclusion ne peut être formulée avec certitude. Contrairement aux conclusions de l'étude du pancréas endocrine, nous n'avons pas trouvé d'explication à cette constatation : en particulier, il n'existe pas de dispersion des résultats. Tout se passe finalement comme si après l'affection et quelle que soit la durée de son évolution persistaient des perturbations de la sécrétion hydrique.

2. Débit bicarbonaté entre la 30 ème et la 60 ème minute de la stimulation

FONCTIONS EXOCRINES

DEBIT CO_3H

$\sum n = 25$

Hépatites simples

	DEBUT	3 ème Mois
de 0 à 30 mn	5,31	7,65
	4,87	13,12
	6,31	9,50
	7,20	14,33
	10,00	16,30
	12,78	11,24
	10,50	15,00
	2,10	16,02
	4,10	10,85
	6,75	14,55
	11,29	12,10
	5,20	14,30
	3,18	11,25
	4,30	7,30
	5,10	6,85
	7,30	12,75
	5,25	9,75
	9,50	21,50
	13,63	12,23
	4,15	6,15
	5,97	5,52
	14,98	6,50
	3,97	10,04
	5,04	8,78
	0,59	5,69
T_1	169,40	289,30
M_1	6,77	11,57

$$\sum n = 25$$

Hépatites simples

	DEBUT		3 ème Mois	
de 30 à 60 mn		7,08		14,16
		8,27		17,24
		9,25		16,42
		10,65		20,45
		8,25		26,35
		15,42		13,31
		11,50		28,09
		6,20		16,50
		5,40		28,35
		12,00		19,50
		9,91		17,75
		5,35		14,20
		8,32		9,25
		10,25		16,45
		6,10		9,40
		8,40		18,25
		13,30		27,40
		12,15		23,30
		17,42		14,20
		4,95		9,15
		2,51		5,32
		19,05		12,30
		18,97		16,22
		3,89		28,29
		0,87		12,59
T_2	235,46		434,35	
$\bar{M}_2$	9,61	$\bar{C}_2 = 4,72$	17,37	$\bar{C}_2 = 6,38$
$\bar{M}_1 + \bar{M}_2$	16,38		28,94	

$\sum n = 6$

Hépatites à rechute

	DEBUT		RECHUTE		+ 2 Mois
	7,39		8,49		11,27
	6,14		5,27		
	10,69		11,39		
	16,20		15,38		19,28
	11,85		7,31		
	3,12		4,31		10,21
T ₁	55,39		52,15		40,76
$\bar{m}_1$	9,23		8,69		13,58
	9,20		10,30		18,42
	9,37		4,65		
	10,73		7,37		
	14,35		16,10		27,31
	9,33		11,75		
	5,05		5,70		22,56
T ₂	58,03		55,87		68,29
$\bar{m}_2$	9,67	$\bar{G} = 2,7$	9,31	$\bar{G} = 3,8$	22,76 $\bar{G} = 3,6$
$\bar{m}_1 + \bar{m}_2$	18,90		18,00		36,34

$$\sum n = 14$$

Hépatites persistantes

	DEBUT	4/5 MOIS	9/12 MOIS
DE	2,25 4,49 9,10 4,69	13,16 9,21 7,48 5,51	8,18
O	3,25 4,91 7,09	1,43 3,65 16,30	17,12
à	6,20 0,22 4,28	14,30 2,94 11,27	9,61
3Cmn	3,10 3,25 0,79 7,23	4,36 8,79 11,11 4,41	6,42
T_1	60,85	113,32	41,33
$\bar{m}_1$	4,34	8,09	10,33
DE	5,83 5,33 11,52 8,65	15,58 16,02 14,11 10,03	14,30
3O	4,72 6,82	4,42 3,68	
à	12,03 11,49 0,56	13,62 13,16 6,17	16,41
5Cmn	5,37 3,82 5,01 10,10 9,74	24,31 9,43 15,17 18,53 6,38	13,36 9,31
T_2	101,99	180,61	53,38
$\bar{m}_2$	7,23	$6_2 = 3,2$	12,90
		$6_2 = 6$	13,34
$\bar{m}_1 + \bar{m}_2$	11,62	20,99	23,67

Les résultats s'inscrivent sur le tableau V.

TABLEAU V

CO ³ H - en mEq		$\bar{m}$	6	p
Témoins		16,59	7,53	
Hépatites simples	début	9,61	4,72	$p \leq 0,001$
	3° mois	17,37	6,38	Hypothèse exclue
Hépatites à rechute	début	9,67	2,70	$< 0,01$
	rechute	9,31	3,80	$< 0,01$
	2 mois + tard	22,76	3,60	$< 0,1$
Hépatites persistantes	début	7,28	3,20	$< 0,001$
	4° - 5° mois	12,90	6,01	$< 0,05$
	9° - 12° mois	13,34	2,60	Hypothèse exclue

a) Hépatites simples

Comme l'étude des volumes sécrétés, celle des débits bicarbonatés, révèle à l'évidence l'existence d'une insuffisance pancréatique. Mais l'épreuve est ici moins sensible puisqu'elle n'objective le trouble que dans 58 % des cas. D'ailleurs, si l'on envisage l'ensemble des 45 sujets, on remarque que 26 d'entre eux (57,8 %) présentaient une telle chute du débit bicarbonaté au début de la maladie.

.../...

De même que précédemment, on constate que l'intensité du déficit est nettement moins accusée que chez les huit malades témoins atteints de pancréatite chronique ($4,81 \pm 2,67 \text{ mEq}$)

L'histogramme (figure 13) montre qu'à l'issue de la phase aigüe la chute de la sécrétion bicarbonatée n'est plus notée que chez 4 % des malades. L'hypothèse d'une persistance de l'insuffisance pancréatique, considérée sous cet angle ne se vérifie donc plus. Au contraire, il semble même que chez un malade sur 25, s'objective une hypersécrétion, franchement marquée par rapport aux témoins. Une telle constatation confirme donc les conclusions primitivement émises par CHARMOT. Le diagramme (figure 12) représente d'un autre point de vue cette évolution favorable. Enfin, si l'on considère l'ensemble des premier et deuxième groupes, la même impression d'ensemble se dégage (une seule atteinte persistante parmi les 28 sujets revus après guérison).

b) Hépatites à rechute

L'étude du débit bicarbonaté est la seule épreuve pour laquelle cette forme clinique perd sa remarquable homogénéité. Au début de l'affection, la baisse du débit est notée significativement chez 4 malades sur 6 tandis qu'au moment de la rechute on ne la rencontre que chez 3 sujets. A la période de guérison, l'hypothèse n'est plus vérifiée mais il s'agit là d'une constatation purement artificielle enregistrée chez l'un des trois malades guéris. Le diagramme (figure 14) permet d'ailleurs de visualiser ce phénomène.

c) Hépatites persistantes

Si la sécrétion des bicarbonates est abaissée chez 64,3 % des malades à la phase aigüe, l'évolution de l'affection semble moins affecter ce paramètre que les précédents : l'on constate ainsi qu'au 4^{ème}-5^{ème} mois, 28,6 % des malades ont encore un débit $\text{CO}_3^{3-} \text{H}^+$ abaissé tandis que 42,8 % présentent encore à cette phase une di-

minution significative du volume liquidien excrété. Bien que la probabilité d'erreur soit élevée, une semblable constatation est difficilement explicable. L'infidélité de l'épreuve demeure une hypothèse possible.

Après 9 à 12 mois d'évolution tout trouble semble avoir disparu (histogramme figure 15). Mais le faible nombre de sujets testés (4) ne permet pas de tirer des conclusions statistiquement significatives.

G R A P H I Q U E S

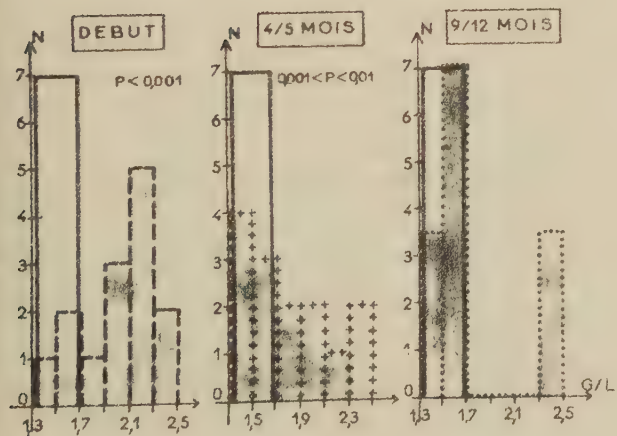
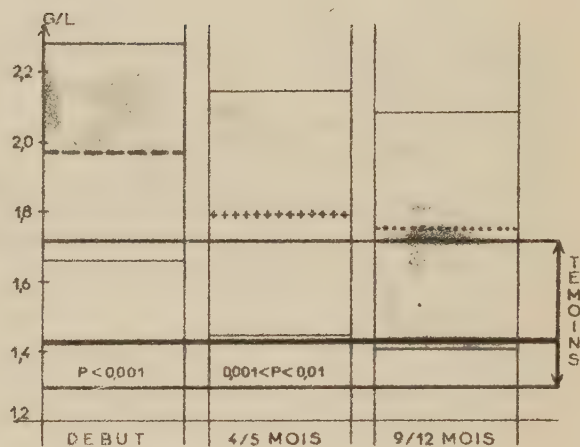
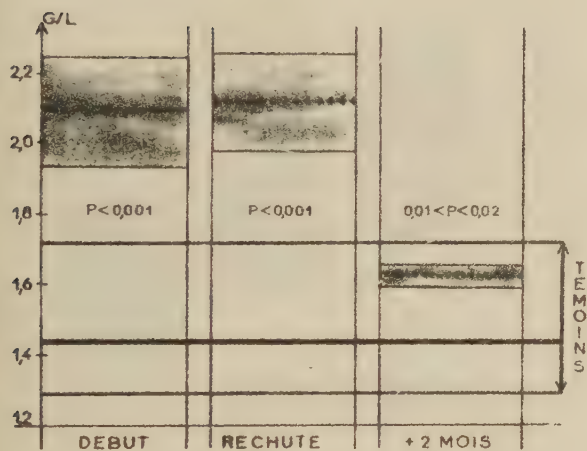
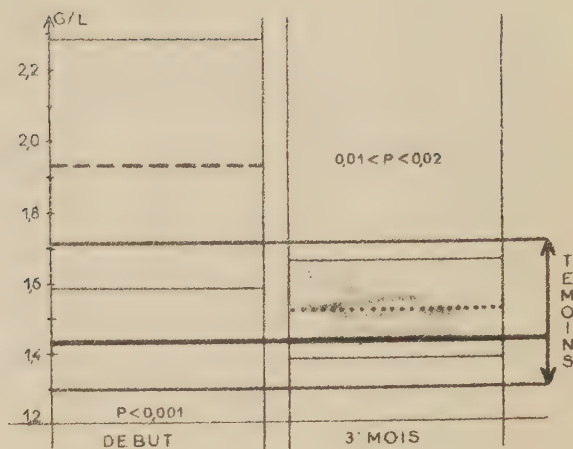
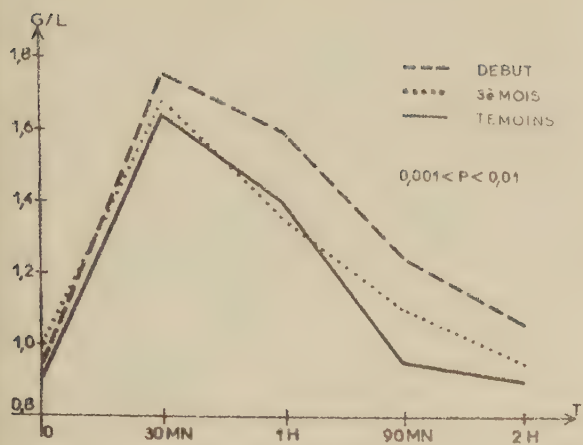


Fig. 1 : H.G.P.O. Hépatites simples.
Polygone arithmétique.

Fig. 2 : Test de CONN. Hépatites simples
Diagramme comparatif.

Fig. 3 : Test de CONN. Rechutes.
Diagramme comparatif.

Fig. 4 : Test de CONN. Hépatites persistantes.
Diagramme comparatif.

Fig. 5 : Test de CONN. Hépatites persistantes.
Histogramme.

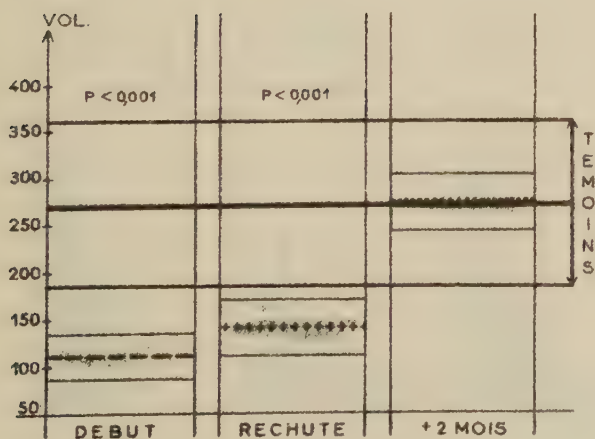
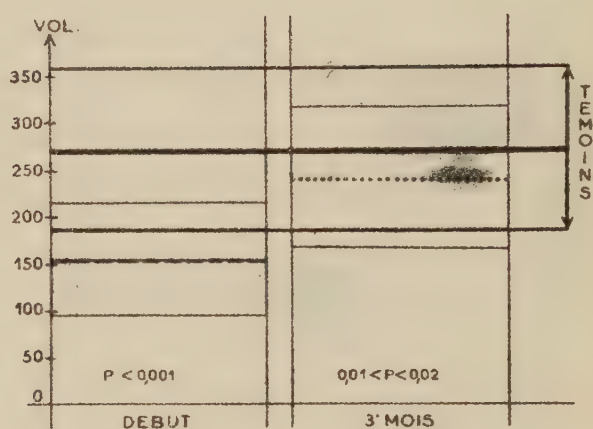
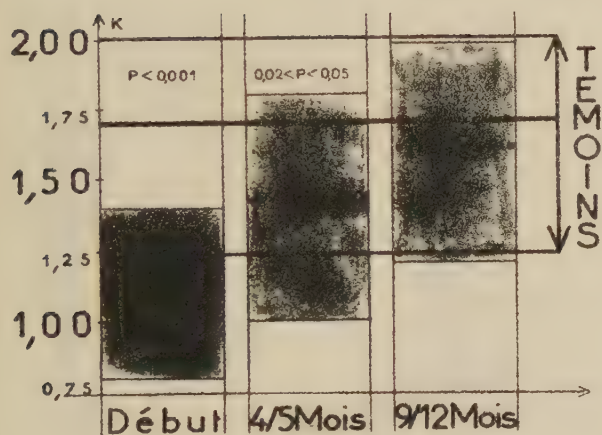
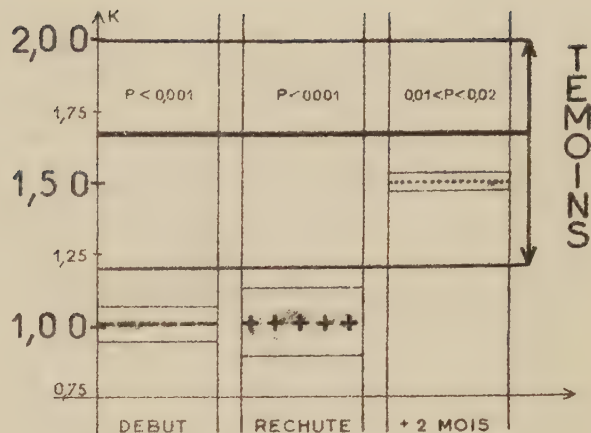
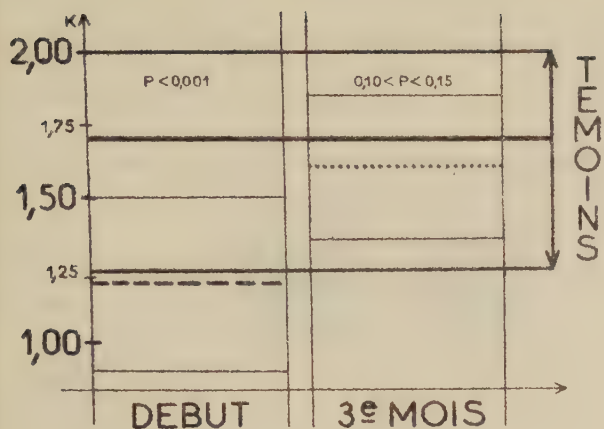


Fig. 6 : H.G.P.V. Hépatites simples.
Diagramme comparatif.

Fig. 7 : H.G.P.V. Hépatites à rechute.
Diagramme comparatif.

Fig. 8 : H.G.P.V. Hépatites persistantes.
Diagramme comparatif.

Fig. 9 : Sécrétion pancréatique sous secrétine.
Hépatites simples.
Diagramme comparatif.

Fig. 10 : Sécrétion pancréatique. Rechutes.
Diagramme comparatif.

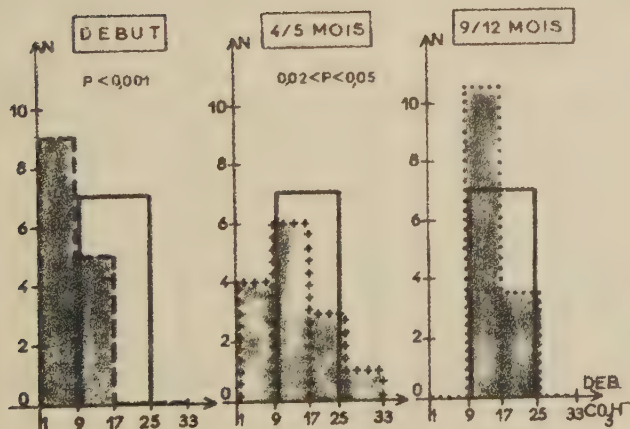
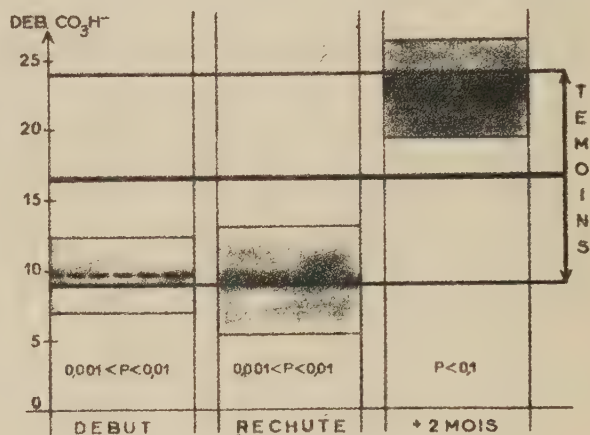
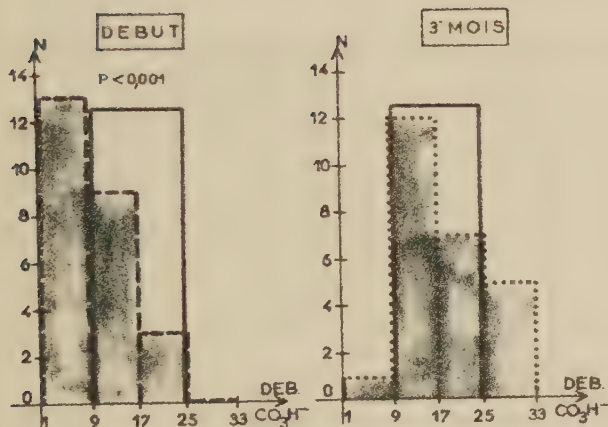
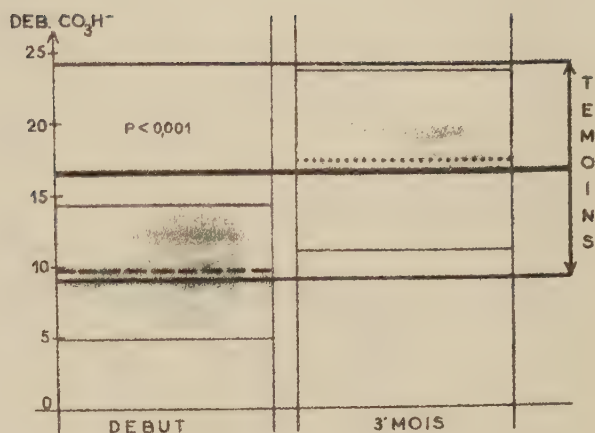
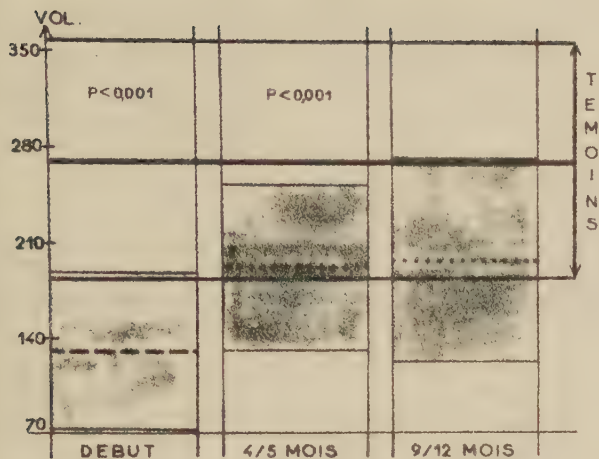


Fig. 11 : Sécrétion pancréatique sous sécrétine.
Hépatites persistantes.
Diagramme comparatif.

Fig. 12 : Débit bicarbonaté.
Hépatites simples.
Diagramme comparatif.

Fig. 13 : Débit bicarbonaté.
Hépatites simples.
Histogramme.

Fig. 14 : Débit bicarbonaté. Recidutes.
Diagramme comparatif.

Fig. 15 : Débit bicarbonaté.
Hépatites persistantes.
Histogramme.

FONTIONS PANCREATIQUES

LOI DE STUDENT

		HEPATITES SIMPLES		RECHUTES D'HEPATITES			HEPATITES PROLONGEES		
		DEB. 3' MOIS	DEB.	RECH.	+ 2 MOIS	DEB.	4/5 MOIS	9/12 MOIS	
H.G.P.V.	T	7,85	2,04	30,0	15,0	9,64	6,97	2,56	0,50
	D	24	24	5	5	2	13	13	3
CORT.	T	6,06	2,72	9,22	10,1	8,96	6,29	3,71	1,59
	D	18	18	5	5	2	13	13	3
VOLUME	T	9,65	2,50	16,5	9,25	0,05	8,67	4,65	1,7
	D	24	24	5	5	2	13	13	3
DEBIT	T	7,40	0,62	5,62	4,27	2,45	10,2	2,17	2,16
	D	24	24	5	5	2	13	13	3
CO ₃ H ⁻	T	7,40	0,62	5,62	4,27	2,45	10,2	2,17	2,16
	D	24	24	5	5	2	13	13	3

DISCUSSION

Un simple regard sur l'ensemble des résultats que nous venons de rapporter suffit pour convaincre de l'indéniable existence de troubles du métabolisme et d'une insuffisance de la fonction pancréatique exocrine au cours des hépatites virales.

Il est évidemment impossible, en l'absence de dosage de l'insulinémie chez nos malades, d'attribuer avec certitude les anomalies des hyperglycémies provoquées à une atteinte langerhansienne, quel qu'en soit le déterminisme. En effet, trop de facteurs interfèrent dans le métabolisme des sucres qui, susceptibles d'être modifiés au cours de l'ictère, risquent de perturber les épreuves étudiées ... Réserve de glycogène, le foie, quand il est nécrosé ne joue plus le rôle de "tampon" qui lui est normalement dévolu. On sait en outre que l'insuffisance hépatique s'accompagne d'une variation du catabolisme des glucocorticoïdes telle que toute exploration dynamique de la fonction glycorégulatrice devient aléatoire. L'atteinte hépatique se solde, en effet, par une persistance des cortico-stéroïdes non conjugués, elle-même responsable d'une baisse de sécrétion de l'A.C.T.H. et de la formation de cortisol. A l'inverse, l'augmentation de la S.T.H. est un phénomène connu au cours des hépatites chroniques actives. Bien d'autres éléments, parmi lesquels figure peut-être une diminution de l'activité périphérique de l'insuline, sont susceptibles d'intervenir et pourraient expliquer nos réserves.

En fait, c'est surtout la très récente étude d'HERNANDEZ confirmant pleinement les résultats de nos travaux, qui permet d'authentifier l'atteinte fonctionnelle du pancréas endocrine. Cet auteur et ses collaborateurs ont en effet noté une diminution significative de l'insulinémie chez 5 hépatites non compliquées de diabète lors d'une épreuve de tolérance au glucose. Ils évoquent soit une déficience de "facteurs hépatiques ou intestinaux" qui stimulent la sécrétion d'insuline après absorption de glucose, soit plus probablement une mauvaise réaction des cellules β à la stimulation glucidique.

../..

Quoiqu'il en soit, en se fondant sur des méthodes plus usuelles, c'est l'épreuve de CONN et FAJAN qui objective le mieux le trouble du métabolisme hydrocarbonaté au cours de l'hépatite. L'on pouvait d'ailleurs s'y attendre en considérant simplement la fréquence des glycosuries rencontrées sous traitement corticoïde. Pathologique dans 68,4 % des cas, cette épreuve tend à revenir à la normale au troisième mois de l'affection quand l'évolution de celle-ci demeure banale. Les rechutes se comportent comme une atteinte initiale mais ne grèvent pas le pronostic. Enfin, si 78,5 % des hépatites persistantes présentent, dès le début, une perturbation marquée du test cortisone-glucose, la poursuite de la maladie après quatre à cinq mois n'empêche pas une certaine amélioration puisque l'épreuve redevient normale dans 50 % des cas. Au-delà de cette période, il semble que cette même amélioration se poursuive, concordant généralement avec la guérison.

L'hyperglycémie par voie veineuse est une épreuve moins sensible que la première bien que les renseignements qu'elle fournisse soient grossièrement superposables à ceux du test de CONN. Son seul intérêt est de montrer que d'éventuels troubles de l'absorption intestinale n'interfèrent pas dans les résultats précédemment enregistrés.

En raison de la difficulté d'interprétation des épreuves citées, l'on conçoit l'intérêt que revêt l'étude de la sécrétion pancréatique exocrine. Celle-ci a été volontairement limitée aux mesures de volume sécrété et débit bicarbonaté sous perfusion de sécrétine. Si nous n'avons pas inclus dans ce travail un dosage de l'activité lipasique, c'est moins par souci d'économie de moyens que parce qu'une étude préliminaire avait montré à Ch. LAVERDANT qu'elle n'apportait rien de plus et qu'elle prolongeait en le compliquant le test à la sécrétine. En outre, nous n'avons pu être assurés d'obtenir un lot unique d'une pancréozyzime d'activité constante et comparable. Enfin, les travaux de RIBET et Collaborateurs de Mme. VAGNE et de bien d'autres auteurs ayant confirmé notre point de vue, nous avons recherché à simplifier notre étude au maximum.

Les résultats obtenus sont riches d'enseignement. A la différence de CHARMOT et Collaborateurs, nous ne pensons pas que la mesure du taux de bicarbonates représente la meilleure épreuve. En effet, la simple étude du volume du suc pancréatique recueilli révèle une importante diminution du débit chez 68 % des malades à la phase initiale tandis que dans 36 % des observations, des valeurs encore basses sont notées au troisième mois de l'évolution. Comme précédemment, les rechutes représentent la simple répétition d'une hépatite banale. Enfin, 78,5 % des hépatites persistantes comportent une hyposécrétion hydrique dès leur début. L'on ne peut manquer de souligner ici le parallélisme entre cette épreuve et celles qui tentent d'explorer le métabolisme hydrocarboné. Ce parallélisme se retrouve aux 4^{ème}-5^{ème} mois de la maladie au cours desquels 42,8 % des sujets présentent encore un volume sécrété nettement abaissé par rapport aux témoins. Ultérieurement, le trouble tend à se réparer mais l'amélioration ne peut être jugée significativement.

Bien que moins sensibles, les variations du débit bicarbonaté représentent également un test de réel intérêt. Abaissé dans 58 % des hépatites banales, le taux de bicarbonate ne reste anormal que chez 4 % des sujets au 3^{ème} mois. Des valeurs grossièrement comparables sont trouvées pour les hépatites lors de leur rechute tandis que dans les formes chroniques l'atteinte, plus étendue au début (64,3 %) se répare au point de ne plus intéresser que 28,6 % des cas aux 4^{ème} et 5^{ème} mois et aucun sujet après le 9^{ème}-12^{ème} mois.

Une telle étude de la sécrétion pancréatique est moins sujette à discussion que celle du métabolisme hydrocarboné. L'on peut pourtant se demander si elle ne vient pas justement confirmer l'intérêt des épreuves d'hyperglycémie provoquée en authentifiant par analogie l'insuffisance endocrine. En effet, l'atteinte pancréatique exocrine apparaît, certes transitoire, mais cependant indiscutable. Notre travail confirme ainsi les recherches antérieurement effectuées en montrant que parallèlement à l'hépatite évolue une insuffisance sécrétoire pancréatique, susceptible de guérir comme de se pérenniser avec elle.

CONCLUSIONS

Frappés par la relative fréquence d'authentiques diabètes apparus au cours de l'hépatite virale et par celle des glycosuries décélées chez les sujets soumis à la corticothérapie lors de cette affection, nous nous sommes proposé d'apprécier l'authenticité d'une insuffisance fonctionnelle pancréatique et son évolution pendant la maladie.

1. Comparativement à 18 sujets témoins, les variations de diverses épreuves (test de CONN et FAJAN, hyperglycémie veineuse, débit sécrétoire pancréatique maximum sous perfusion continue de sécrétine), ont été étudiées chez 25 sujets présentant une hépatite aiguë, 6 une hépatite à rechute et 14 une hépatite persistante ou chronique. Effectuées pour chaque malade durant la première semaine, ces explorations furent répétées ultérieurement une ou deux fois à plusieurs semaines et mois d'intervalle.
2. Pour les épreuves de tolérance au glucose, l'analyse statistique des résultats (test de STUDENT) révèle que 52 à 75 % des sujets présentent, selon les groupes, une anomalie du métabolisme glucidique au début de l'affection. Si la rechute ne diffère en rien de l'épisode initial, la guérison est caractérisée par une normalisation des épreuves tandis qu'à l'évolution subaiguë ou chronique correspond (dans 15 à 32 % des cas selon les épreuves), une diminution persistante du coefficient d'assimilation du glucose.
De telles conclusions confirment bien les rares travaux précédemment entrepris, dans ce domaine, et sont corroborés par les constatations d'HERNANDEZ qui note une chute de l'insulinémie au cours de l'hépatite virale.
3. La sécrétion exocrine du pancréas sous stimulation par la sécrétine subit des variations analogues. Abaissé dès le début dans 68 à 79 % des cas selon les formes cliniques le volume de suc pancréatique recueilli par aspiration duodénale tend à se normaliser à la guérison. Il reste cependant insuffisant dans plus du tiers des cas.

4. Moins sensible à la stimulation que le débit hydrique, celui des bicarbonates n'est significativement diminué que chez 58 à 64 % des malades. Il revient d'ailleurs toujours à la normale, même après plusieurs mois lorsque l'évolution de l'hépatite se pérennise.

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. FOURNIER

Vu, le Président de Thèse

Pr. BERNIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ARIAS VALLEYRO (E)
Syndrome pancréatique dans les hépatites à virus.
III ème Congrès EUR. Gastro-Entér. - BOLOGNE 1952
2. BOLGERT (M)
Thèse - Paris 1935
3. BCULIN (R) - BOUR (H)
Ictère catarrhal et diabète.
Sem. Hôp. Paris - 1945 - 21 - 130
4. CACHIN (M)
Les séquelles de l'hépatite infectieuse.
Rev. Prat. - 1955 - 5 - 2071
5. CHIRAY (M) - JEANDEL (A) - SALMON (A)
Presse Méd. - 1930 - 38 - 977
6. CHARMOT (G) - CLERGEAUD (P) - ANDRE (L.J.)
Exploration fonctionnelle du pancréas dans 30 cas d'hépatite virale épidémique.
Presse. Méd. - 1963 - 71 - 57
7. DEMOLE (M)
L'insuffisance pancréatique exocrine dans les hépatites
Rev. Int. Hépat. - 1955 - 5 - 867
8. DUPUY (R.) - VALLIN (J) - DESSERTENNES (F) - GIRAUD (P)
Glycosurie observée au cours du traitement par la deltacortisone des hépatites et des cirrhoses.
Arch Mal. App. digest. - 1957 - 46 - 192

9. FELIX (H) - MION (C) - MAS (JP)-LABROUSSE (C)

Diabète sucré au cours d'une hépatite virale.

Le diabète - 1959 - 4 - 127.

10. GOLAESCU (H) - CAMUESCU (V) - PAVLOVICI (C)

Recherches sur le diabète stéroïdien dans les hépatites virales et autres maladies.

Le diabète - 1969 - 17 - 1 - 68 -

11. GOKSEL (V) - KARACA (M)

Hépatite virale et diabète.

Rev. Méd. Moy. Or. - 1965 - 22 - 6 - 461

12. GRUNTHERR (O)

Hépatites und diabetes.

Z. Ger. Inn. Med. - 11 - 656

13. HADNAGY (C)

On pancreatic lesions in epidemix hepatitis.

Deutsch. Z Verd. Stoff. - 1961 - 21 - 29

14. HAVENS (W.P.)

Viral hepatitis and diabetes mellitus.

Med. Cl. Amer - 1955 - 39 - 1685

15. HERNANDEZ (A) - ZCRILLA (E) - GERSHBERG (H)

Decreased insulin production, elevated growth hormone levels and glucose intolerance in liver disease.

J. Lab. et Cl. Med - 1970 - 73 - 1 - 25

16. HUGONOT (R) - JEGO (J) - FOISSAC-GEGOUX (Ph) - LAPATIE (J.L.)

Le diabète de l'hépatite virale.

Marox médical - 1960 - 39 - 25 - 1019

17. LASZLO (B)

Recherches sur l'état fonctionnel des voies biliaires et du pancréas au cours de l'hépatite à virus.

Act. Gastro-Ent. Belg. - 1955 - 18 - 2 - 97

18. LAVERDANT (Ch.) - DURIEZ (R) - LEMOINE (E)

Les hépatites virales à début atypique.

Rev. Int. Hépat. - 1965 - 15 - (7) - 1199

19. LAVERDANT (Ch.) - FROMANTIN (M)

Le diabète de l'hépatite virale. A propos de 20 observations émanant d'un groupement de 4456 malades.

Ann. Gastro-Entérol. Hépat. - 1970 - 6 (2) - 101

20. LAVERDANT (Ch.) - MERMET (J) - HALPERT (J) - JODELET (P)

Les hépatites virales : aspects cliniques, évolutifs, thérapeutiques, prophylactiques. Etude analytique des travaux effectués en milieu militaire pendant les quinze dernières années.

Ann. Gastro-Entérol. et Hépat. - 1970 - 6 (3) - 193

21. LEBON (J) - LOUBEYRE (A)

Ictère catarrhal, pancréatite et diabète

S. Méd. Hôp. Paris - 1932 - 22 - 1037

22. LESTRADET (H)

Foie et diabète sucré.

Rev. Int. Hôp. - 1956 - 6 - 2 - 245

23. LOEPER (M) et SOULIE (P)

La participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal.

S. Méd. Hôp. Paris - 1932 - 48 - 308

24. LENZI (G) - FRANCO (P)

L'attività esocrina del pancreas nett'ittero catarrale.

III ème Congrès Europ. Gastro-Entéro. - BOLOGNE - 1952

25. OPPEINHEIMER (P)

Diabetes und hepatitis

Gastro-Enterologia - 1950 - 75 - 273

26. PAVEL (I)

Le rôle des pancréatites médicales dans l'étiologie du diabète.

Presse médicale - 1947 - 4 - 1 - 38

27. PORTIER (A) - MASSONAT (J) - DURIEZ (A)

Pancréatite aigüe et diabète sévères apparus au cours d'un ic-
tère catarrhal prolongé.

Algé. Médic. - 1960 - 64 - 2 - 1097

28. RIBET (A) - PASCAL (J.P.) - WAYSSE (N)

Une méthode simple pour le diagnostic de l'insuffisance pancréa-
tique exocrine : la détermination du débit bicarbonaté maximum par
la perfusion continue de sécrétine.

Act. Gastro-Entér. Belgic. - 1968 - 31 - 1 - 11

29. RIBET (A) - PASCAL (J.P.) - SANNOU (N)

Etude de la fonction exocrine du pancréas humain par les perfusions
continues de sécrétine.

Arch. Pr. Mal. App. Digest. - 1967 - 56 - 78 - 677

30. SARLES (H) - BAUER (J.B) - PREZLIN (G)

Etude des injections répétées et des perfusions continues de sécré-
tine chez l'homme.

Arch. Fr. Mal. App. Digest. - 1965 - 54 - 3 - 177

31. VACHON (A) - TAINE (B) - AIMARD (G) - PALIARD (P)

Remarque à propos des troubles de la glycorégulation au cours des hépatites chroniques.

Arch. Mal. App. Digest. - 1960 - 49 - 3 - 284

32. VARAY - BERTHELOT

Les hépatites virales.

Masse Cie

33. VAGNE (M) et DESCOS (M.L)

La stimulation de la sécrétion enzymatique du pancréas humain par la pancréozymine.

Arch. Mal. App. Dig. - 1970 - 59 - 9 - 618

34. WEILL (J.P.) - SACREZ (A)

Les séquelles des hépatites aiguës bénignes.

Rev. Int. Hép. - 1961 - 11 - 4 - 369

35. WEILL (O)

Bruxelles Med. - 1926 - 4 - 1296

36. WILL (Th)

Diabetes dans hepatitis in ihrer wechselseitigen Beziehung.

Artz. - Wehnsch. - 1952 - 7 - 1001

